

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benzopalen Forte 3 mg/g + 25 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel contiene:

Adapaleno 3 mg (0,3 % p/p)

Peróxido de benzoilo, hidratado, equivalente a 25 mg (2,5 % p/p) de peróxido de benzoilo anhidro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Propilenglicol (E1520) 40 mg/g (4,00 % p/p) y 3 mg/g (0,3 % p/p) polisorbatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel opaco homogéneo de color blanco a amarillo muy pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgar, en presencia de comedones, numerosas pápulas y pústulas (ver sección 4.2 y 5.1).

Benzopalen Forte está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El gel debe aplicarse sobre la totalidad de las áreas afectadas de acné de la cara y tronco una vez al día por la noche sobre la piel limpia y seca.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en base al estado clínico y a la respuesta terapéutica al tratamiento. Los signos iniciales de mejoría clínica aparecen normalmente después de 1 a 4 semanas de tratamiento. Si no se observa mejoría después de 4-8 semanas de tratamiento, se debe reconsiderar el beneficio del tratamiento continuado.

Una dosis más baja de este gel está disponible (Benzopalen 1 mg/g + 25 mg/g) y esta concentración se debe considerar en pacientes con acné vulgar moderado (ver sección 5.1).

Cuando la cara completa presenta numerosas papulopústulas, se observa un incremento del beneficio clínico en los sujetos tratados con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel en comparación con la terapia de referencia (adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel). Los médicos pueden elegir entre las dos concentraciones, según el estado clínico y la gravedad que el paciente presente.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La seguridad y eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo gel no se ha establecido en pacientes a partir de 65 años de edad.

Disfunción renal y hepática

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal y hepática.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido evaluada en niños menores de 12 años de edad.

Forma de administración

Solamente uso cutáneo.

Aplicar una fina película de gel sobre las áreas afectadas en la cara y/o el tronco una vez al día después de lavar las áreas. Se recomienda usar una cantidad del tamaño de un guisante para cada área de la cara (por ejemplo, frente, barbilla y cada mejilla), evitando los ojos y los labios (ver sección 4.4).

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos después de aplicar el medicamento.

Los cosméticos deben aplicarse después de que el medicamento se haya secado.

Si se produce irritación, se debe indicar al paciente que utilice productos hidratantes no comedogénicos según sea necesario, que utilice la medicación con menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos), suspenderla de forma temporal o suspender su uso por completo.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6.).
- Mujeres que planen quedar embarazadas (ver sección 4.6.).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Benzopalen Forte no debe aplicarse sobre piel dañada, ya sea rota (cortes o abrasiones), eczematosa o quemada por el sol.

Benzopalen Forte no debe entrar en contacto con los ojos, boca, orificios nasales o membranas mucosas. Si entrara en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, el uso de este medicamento debe interrumpirse.

Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV.

Benzopalen Forte no debe entrar en contacto con ningún material teñido incluyendo el pelo y tejidos teñidos, ya que esto puede provocar blanqueamiento y decoloración.

La eficacia y la seguridad de adapaleno/peróxido de benzoilo gel en pacientes con acné nodular grave o noduloquístico grave no han sido estudiadas. Como los pacientes con acné nodular / noduloquístico grave tienen un riesgo aumentado de tener cicatrices permanentes secundarias a las lesiones de acné, el uso de este medicamento en estos pacientes no se recomienda como monoterapia debido al riesgo de una respuesta terapéutica insuficiente.

Este medicamento contiene 40 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo de gel, equivalente a 4,00% p/p que puede provocar irritación de la piel.

Este medicamento contiene polisorbatos, que pueden causar reacciones alérgicas.

Este medicamento puede contener hasta 2,5 mg de ácido benzoico por gramo de gel, como producto de degradación del peróxido de benzoilo. El ácido benzoico puede provocar irritación local.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Basándose en la experiencia previa con adapaleno y peróxido de benzoilo, no se conocen interacciones con otros medicamentos que puedan utilizarse por vía cutánea y conjuntamente con este gel. Sin embargo, no deben utilizarse de forma conjunta otros retinoides, peróxido de benzoilo o medicamentos con un modo de acción similar. Se debe tener precaución si se utilizan cosméticos con efectos descamativos, irritantes o reseccantes, ya que éstos pueden producir efectos irritativos aditivos con el medicamento.

La absorción de adapaleno a través de la piel humana es baja (ver sección 5.2) y, por tanto, la interacción con medicamentos sistémicos es poco probable.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo en la piel es baja y el principio activo es completamente metabolizado a ácido benzoico que se elimina rápidamente. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones potenciales de ácido benzoico con medicamentos sistémicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la información de producto. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo

Adapaleno/peróxido de benzoilo está contraindicado en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas (ver sección 4.3).

No hay o son limitados los datos sobre el uso de adapaleno tópico en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales por la vía oral mostraron toxicidad sobre la reproducción a altas exposiciones sistémicas (ver sección 5.3).

La experiencia clínica con adapaleno y peróxido de benzoilo aplicados localmente en el embarazo es limitada.

Si el producto se usa durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

No se han realizado estudios de transferencia a la leche en animales o en humanos tras la aplicación cutánea de adapaleno/peróxido de benzoilo gel. Los datos farmacocinéticos disponibles en ratas han demostrado la excreción de adapaleno en la leche después de la administración oral o intravenosa de adapaleno.

No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de utilizar este tratamiento, ponderando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Para evitar la exposición por contacto del bebé, se debe evitar la aplicación de este gel sobre el pecho cuando se esté utilizando durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad humana con adapaleno/peróxido de benzoilo gel.

Sin embargo, no se han encontrado efectos de adapaleno o peróxido de benzoilo sobre la fertilidad en ratas en estudios de reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Benzopalen Forte sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden esperar experimentar reacciones adversas en la piel. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento asociadas normalmente al uso de adapaleno/peróxido de benzoilo gel incluyen reacciones de leves a moderadas en el sitio de aplicación, como irritación cutánea principalmente caracterizadas por descamación, sequedad, eritema y quemazón/dolor punzante. Se recomienda usar un hidratante, reducir temporalmente la frecuencia de aplicación a días alternos, o interrumpir temporalmente su uso hasta que la pauta de una vez al día pueda reanudarse.

Estas reacciones ocurren normalmente al inicio del tratamiento, y tienden a disminuirse gradualmente con el paso del tiempo.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y fueron comunicados con adapaleno/peróxido de benzoilo gel en un estudio clínico de Fase 3 controlado con vehículo (ver Tabla 1).

Tabla 1: Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Eritema en párpados
	Frecuencia no conocida*	Edema en párpados
Sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediasténicos	Frecuencia no conocida*	Opresión en la garganta, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dermatitis atópica, eczema, sensación de quemazón cutánea, irritación cutánea, eritema, exfoliación de la piel (descamación)
	Poco frecuentes	Sequedad cutánea, prurito, erupción
	Frecuencia no conocida*	Dermatitis alérgica de contacto, inflamación facial, dolor cutáneo (dolor punzante) y ampollas (vesículas), decoloración de la piel (hiperpigmentación e hipopigmentación), urticaria, quemadura en el lugar de aplicación**

*Datos de vigilancia post-comercialización reportados desde el lanzamiento global de adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel, de una población de tamaño desconocido.

** La mayoría de los casos de "quemadura en el lugar de aplicación" fueron quemaduras superficiales pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron más frecuentes con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel que con el gel de menor concentración (adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25

mg/g) en comparación con el vehículo. En el estudio pivotal (ver sección 5.1), el 9,2% de los sujetos en la población combinada tratada con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel tuvieron reacciones adversas relacionadas con la piel y el 3,7% de la población tratada con adapaleno/peróxido de benzoilo gel en comparación al grupo con vehículo gel (2,9%).

Además de las anteriores, otras reacciones adversas fueron comunicadas en ensayos clínicos con adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel, la combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoilo aprobada previamente.

- Otras reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos con adapaleno/peróxido de benzoilo gel son dermatitis irritativa de contacto (frecuente) y quemadura solar (poco frecuente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Benzopalen Forte gel es sólo para uso cutáneo una vez al día. La aplicación excesiva de este gel puede conducir a irritación severa. En este caso, debe interrumpirse el tratamiento y esperar hasta que la piel se recupere.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones anti-acné para uso tópico, Retinoides para uso tópico en acné código ATC: D10AD53

Mecanismo de acción y Efectos farmacodinámicos:

Benzopalen Forte combina dos principios activos, que actúan a través de mecanismos de acción diferentes, pero complementarios.

- Adapaleno: adapaleno es un derivado del ácido naftoico químicamente estable con actividad retinoide. Los estudios de perfil bioquímico y farmacológico han demostrado que adapaleno actúa en la patología del acné vulgar: es un potente modulador de la diferenciación y queratinización celular y tiene propiedades antiinflamatorias. Farmacodinámicamente, adapaleno se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. La evidencia hasta la fecha sugiere que adapaleno tópico normaliza la diferenciación de las células epiteliales foliculares resultando en una disminución en la formación del microcomedón. Adapaleno inhibe las respuestas quimiotáctica (direccional) y quimiocinética (aleatoria) de los leucocitos polimorfonucleares humanos en modelos de ensayo in vitro; también inhibe el metabolismo del ácido araquidónico a mediadores inflamatorios. Los estudios in vitro mostraron inhibición de los factores AP-1 y la inhibición de la expresión de los receptores Toll like 2. Este perfil sugiere que el componente inflamatorio de mediación celular del acné es reducido por adapaleno.
- Peróxido de benzoilo: peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividad antimicrobiana, particularmente frente a *Cutibacterium acnes*, que está presente de manera anormal en la unidad pilosebácea afectada de acné. El mecanismo de acción del peróxido de benzoilo se ha explicado por la actividad altamente lipofílica, permitiendo su penetración a través de la epidermis en las membranas de las células bacterianas y queratinocitos de la unidad pilosebácea. El peróxido de benzoilo es reconocido como un agente antibacteriano de amplio espectro muy efectivo en el tratamiento del acné vulgar. Además ha demostrado ejercer un efecto bactericida al generar radicales

libres que oxidan las proteínas y otros componentes celulares esenciales en la pared bacteriana. La concentración mínima inhibitoria de peróxido de benzoilo es bactericida y ha demostrado efectividad contra cepas de *C. acnes* sensibles y resistentes a antibiótico. De forma adicional, peróxido de benzoilo ha mostrado tener actividades exfoliativas y queratolíticas.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo gel aplicado una vez al día para el tratamiento del acné vulgar se evaluaron en un estudio clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico de 12 semanas, comparando adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel con el vehículo gel en 503 pacientes con acné. En este estudio, 217 pacientes fueron tratados con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel, 217 pacientes con adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel y 69 pacinetes con el vehículo gel.

El criterio de eficacia fue:

- Tasa de éxito, definido como el porcentaje de sujetos clasificados como “Limpios” o “Casi limpios” en la semana 12 con al menos una mejora de 2 grados según la Valoración Global del Investigador (IGA). Una puntuación IGA de “Limpio” corresponde a piel limpia sin lesiones inflamatorias o lesiones no inflamatorias. Una puntuación IGA de “Casi limpio” corresponde a uno pocos comedones dispersados y unas pocas pápulas pequeñas.
- La media de cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 12 en el recuento de ambas lesiones, inflamatorias y no inflamatorias.

En el momento inicial, el 50% de los pacientes incluidos tenían una gravedad de acné evaluada como “moderada” (IGA=3) y el 50% tenía puntuación de “grave” (IGA=4). En el total de la población de estudio, se permitieron hasta dos nódulos. Para el recuento de las lesiones, los sujetos tenían una media de 98 lesiones totales (rango: 51-226), de las cuales el número medio de lesiones inflamatorias fue 38 (rango: 20-99) y de lesiones no inflamatorias 60 (rango: 30-149). La edad de los pacientes se encontraba en un rango de 12 a 57 años (edad media: 19,6 años), con 273 (54,3%) pacientes de 12 a 17 años de edad. Un número similar de hombres (47,7%) y mujeres (52,3%) fueron incluidos.

En este estudio pivotal, 55,2% de pacientes en el estrato grave tenían acné en el tronco. Los pacientes usaron el medicamento en las áreas afectadas por el acné de la cara y el tronco según necesidad, una vez al día por la noche.

Los análisis estadísticos se realizaron para comparar e interpretar los resultados del estudio de forma escalonada:

- adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel versus el vehículo gel en la población total de pacientes con acné moderado y grave (IGA=3 e IGA=4).
- adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel versus el vehículo gel en el subgrupo de pacientes con acné grave (IGA=4).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2 para las poblaciones combinadas con acné moderado y grave.

Tabla 2: Eficacia clínica en la población total: pacientes con acné vulgar moderado y grave en la semana 12 (población combinada IGA=3 y 4, MI, ITT)

Parámetros de eficacia	Adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel N=217	Adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g mg/g gel N=217 ^a	Vehículo gel N=69
Tasa de Éxito (mejora de 2 grados e IGA “limpio” o “casi limpio” mínimo)	33,7% ^b	27,3%	11,0%

Cambio en Lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	27,8 ^b (68,7%)	26,5 (69,3%)	13,2 (39,2%)
Cambio en Lesiones no inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	40,5 ^b (68,3%)	40,0 (68,0%)	19,7 (37,4%)

MI= Imputación Múltiple; ITT= Intención de tratar

a) Este estudio no fue diseñado o tuvo el poder para comparar formalmente la eficacia de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel con la dosis menor de **adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g**, ni para comparar la dosis menor de **adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g** con el vehículo gel.

b) $p < 0,001$ versus vehículo.

Los resultados de los primeros análisis de eficacia en la población con acné grave se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Eficacia clínica en pacientes con acné vulgar grave (población IGA=4, MI, ITT)

Parámetros de eficacia	Adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel N=106	Adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel N=112	Vehículo gel N=34
Tasa de Éxito (mejora de 2 grados e IGA “limpio” o “casi limpio” mínimo)	31,9% ^a	20,5%	11,8%
Cambio en Lesiones inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	37,3 ^b (74,4%)	30,2 (68%)	14,3 (33,0%)
Cambio en Lesiones no inflamatorias Reducción de la media absoluta (porcentaje)	46,3 ^b (72,1%)	43,9 (68,4%)	17,8 (30,8%)

MI= Imputación Múltiple; ITT= Intención de tratar

a) $p = 0,029$ versus Vehículo.

b) $p < 0,001$ versus Vehículo.

Adapaleno/peróxido de benzoilo 1 mg/g + 25 mg/g gel se incluyó en este ensayo como una terapia de referencia. En sujetos clasificados como “moderados” (IGA Grado 3), adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel no mostró mayor eficacia que la terapia de referencia. En el análisis en sujetos clasificados como “grave” (IGA Grado 4), adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel alcanzó una mayor eficacia en comparación con el vehículo con una diferencia de tratamiento de 20,1% (31,9% vs 11,8%, 95% CI: [6,0%, 34,2%], $p = 0,029$), mientras que la terapia de referencia no (diferencia vs el vehículo de 8,8%).

El efecto de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel sobre las cicatrices del acné fue investigado en el estudio OSCAR. Este fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, ciego al investigador y controlado con el vehículo, que utilizó una comparación intraindividual (la mitad derecha de la cara frente a la mitad izquierda de la cara) investigando a sujetos masculinos y femeninos de 16 hasta 35 años ($n = 67$) con acné vulgar facial de moderado a severo, con un número medio de lesiones de acné de 40 (18 lesiones inflamatorias, 22 lesiones no inflamatorias) en cada lado. La gran mayoría de los sujetos tuvieron una gravedad global moderada de acné (93%). Ambos lados estuvieron bien equilibrados en cuanto a las lesiones de acné, la gravedad de las cicatrices de acné fueron 12 cicatrices en cada lado con una mayoría de

cicatrices de 2-4 mm. La mayoría de los sujetos tuvieron un severidad global leve (63%) de las cicatrices y cerca del 30% tenían una severidad moderada.

En este estudio se incluyeron sujetos masculinos y femeninos, de 16 a 35 años inclusive y con un fototipo de piel de I a IV en la escala de Fitzpatrick.

La población incluida fue principalmente femenina (65,7%) y la mayoría de los sujetos fueron categorizados principalmente como raza blanca (86,6%) y el resto asiáticos (13,4%), la identidad étnica no fue recogida. Los fototipos de piel más frecuentes fueron el II (47,8%) y el III (34,3%) y el resto IV (13,4%) y I (4,5%).

Todos los sujetos elegidos fueron aleatorizados para recibir adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g en una mitad de la cara y el vehículo gel en la otra, una vez al día por la noche, durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el recuento de cicatrices de acné atrófico por cada mitad de la cara en la semana 24.

La variable principal de eficacia mostró que el medicamento redujo el número total de cicatrices de acné (ver la Tabla 4):

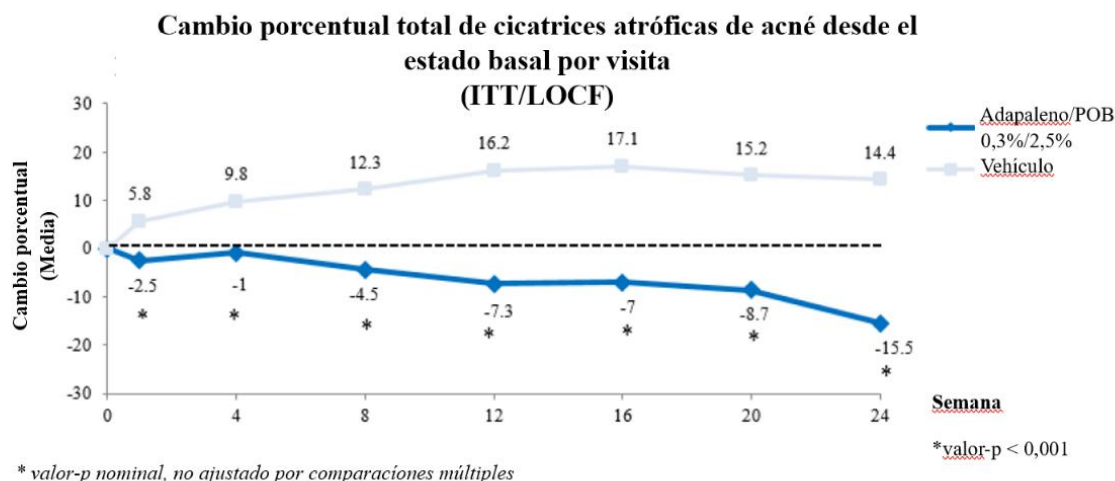
Tabla 4: Cicatrices de acné totales (ITT/LOCF)

Cicatrices de acné totales (ITT/LOCF)	Adapaleno+POB 3 mg/g + 25 mg/g gel	Vehículo gel	Diferencia de tratamiento	Resultado estadístico
Media ± DE	9,5 ± 5,5	13,3 ± 7,4	-3,7 ± 4,4	p<0,0001
Mediana	8,0	13,0	-3,0	
(Q1,Q3)	(6,0, 12,0)	(8,0, 19,0)	(-7,0, 0,0)	
(Min, Max)	(0, 27)	(0, 36)	(-16, 3)	

Adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel principalmente redujo cicatrices con un tamaño de 2-4 mm (media adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel 9,0 ± 5,4; media del vehículo gel 12,1 ± 7,0; diferencia media de tratamiento frente al vehículo -3,1 ± 4,1), mientras que la reducción de las cicatrices > 4 mm fue menor (media adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel 0,6 ± 0,8; media del vehículo gel 1,2 ± 1,9; media diferencia de tratamiento frente al vehículo -0,6 ± 1,5).

La figura 1 muestra el cambio porcentual total de las cicatrices atróficas del acné por visita para adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel y el vehículo en las dos mitades de la cara, respectivamente.

Figura 1



5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un estudio farmacocinético con adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel en 26 sujetos adultos y adolescentes (12 a 33 años) con acné vulgar grave. Los sujetos fueron tratados con una aplicación al día en todas las áreas potencialmente afectadas durante un periodo de 4 semanas, de media, 2,3 g/día (rango: 1,6-3,1 g/día) de adapaleno/peróxido de benzoilo 3 mg/g + 25 mg/g gel aplicado como una fina capa en la cara, hombros, parte alta del pecho y de la espalda. Después de 4 semanas de tratamiento, 16 sujetos (62%) tenían concentraciones de adapaleno en plasma cuantificables por encima del límite de cuantificación (LOQ de 0,1 ng/ml), con una C_{max} media de 0,16 ± 0,08 ng/ml y una AUC_{0-24h} media de 2,49 ± 1,21 ng*h/ml. El sujeto con mayor exposición tuvo unos valores de C_{max} y AUC_{0-24h} de 0,35 ng/ml y 6,41 ng*h/ml, respectivamente.

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ambos geles de adapaleno/peróxido de benzoilo (1 mg/g + 25 mg/g y 3 mg/g + 25 mg/g) han evidenciado que la absorción transdérmica de adapaleno no se ve afectada por el peróxido de benzoilo.

La penetración percutánea de peróxido de benzoilo es baja, cuando se aplica en la piel se convierte completamente en ácido benzoico que se elimina rápidamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios de toxicidad para la reproducción con adapaleno se han realizado por las vías de administración oral y dérmica en rata y conejo. Se ha demostrado un efecto teratogénico a altas exposiciones sistémicas (dosis orales desde 25 mg/kg/día). Se observaron cambios en el número de costillas o vértebras a las exposiciones más bajas (dosis dérmicas de 6 mg/kg/día).

Los estudios en animales realizados con adapaleno/peróxido de benzoilo gel incluyen estudios de tolerancia local y toxicidad dérmica a dosis repetidas en rata, perro y cerdo “minipig” de hasta 13 semanas y mostraron irritación local y potencial de sensibilización, tal como era esperado para una combinación que contiene peróxido de benzoilo. La exposición sistémica a adapaleno tras la aplicación dérmica repetida de la combinación a dosis fijas en animales es muy baja, lo que es consistente con los datos clínicos farmacocinéticos. El peróxido de benzoilo es rápida y completamente convertido a ácido benzoico en la piel, y tras la absorción es eliminado en la orina, con limitada exposición sistémica.

La toxicidad reproductiva del adapaleno se ha evaluado por vía oral en ratas para determinar la fertilidad.

No ha habido efectos adversos sobre el rendimiento reproductivo ni sobre la fertilidad, la supervivencia de la camada F1, el crecimiento y el desarrollo hasta el destete y el rendimiento reproductivo posterior después del tratamiento con adapaleno oral en dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Un estudio sobre toxicidad en la reproducción y el desarrollo realizado en grupos de ratas expuestos a dosis orales de peróxido de benzoilo de hasta 1000 mg/kg/día (5 ml/kg) mostró que el peróxido de benzoilo no indujo teratogenicidad ni efectos sobre la función reproductiva a dosis de hasta 500 mg/kg/día.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de la evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el adapaleno tiene el potencial de ser muy persistente y tóxico para el medio ambiente (ver sección 6.6).

Los estudios de la evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el adapaleno puede plantear un riesgo para el medio acuático.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol (E1520)
Glicerol
Sepineo P600
Poloxámero 124
Edetato de disodio
Docusato de sodio
Agua Purificada

Sepineo P600 es un excipiente coprocesado compuesto por:
Copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio (1:1), isohexadecano, polisorbato 80, oleato de sorbitán.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses
Estabilidad en uso (después de abrirlo por primera vez): 3 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubos de plástico HDPE/LLDPE blanco con cabeza de HDPE blanco, provistos de un precinto despegable de aluminio y cerrados con un tapón de rosca de polipropileno blanco.

Envases con:

Un tubo de 15 g

Un tubo de 30 g

Un tubo de 45 g

Un tubo de 60 g

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.

14-16 Avenue Pasteur

L-2310 Luxemburgo

Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.448

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Marzo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11 junio 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>.